Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg (Lahn)
Direktor: Geh. Med. Rat Prof. Dr. E. Kehrer

Die Einwirkung des Nebennierenrindenhormons „Cortin" auf die morphologische Struktur der Adenohypophyse und anderer innersekretorischer Organe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Gesamten Medizin der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von

Viktor Giesen
aus Duisburg a. Rhein

Marburg-Lahn 1937
Druckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg, am 27. 10. 1937.

Referent: Professor Dr. Neumann.
Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. E. Kehrer.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Inhaltsübersicht.

A) Die Theorien über die Beziehungen der endokrinen Organe zueinander.

B) Der histologische Aufbau der Kaninchenhypophyse
   1. nichtgravider Tiere,
   2. von Tieren in bekannten Abschnitten der Gravidität,
   3. von Tieren in verschiedenen Intervallen post Partum.

C) Die Physiologie der Hypophyse und der Nebennierenrinde und ihre Beziehungen zueinander.

D) Die Veränderungen nach Injektionen des Nebennierenrindenhormons Cortin:
   1. an der Hypophyse,
   2. an den Nebennieren,
   3. an den Ovarien,
   4. am Pankreas,
   5. am Gesamtorganismus.

E) Zusammenfassendes Ergebnis.

A) Die Theorien über die Beziehungen der endokrinen Organe zueinander.

Daß die endokrinen Drüsen untereinander in Wechselbeziehungen stehen, ist heute endgültig festgelegt. In welcher Weise dies jedoch der Fall ist, konnte gesetzmäßig noch nicht ermittelt werden, wenngleich verschiedene Theorien aufgestellt wurden. Scondi (1931) diskutiert hauptsächlich drei Theorien: Die der Förderung und Hemmung, die der Nivellierung der Gegensätze und schließlich die Theorie der Ergänzung oder Kompensation der interglandulären Drüsen.

Nach der Theorie der Förderung und Hemmung sollen sich die einzelnen endokrinen Organe gegenseitig in ihren Funktionen fördern bezw. hemmen und werden demnach in synergistisch und antagonistische Gruppen eingeteilt. Das antagonistisch wirkende Inkretorgan wird von der Hemmung befreit, wenn das entsprechende Inkretorgan z. B. eine kongenitale Hypoplasie oder eine erworbene Insuffizienz aufweist bezw. wenn es operativ entfernt wurde. So wurde nach Exstirpation der Thyreoidea eine Hypertrophie der Parathyreoidea festgestellt und umgekehrt. Diese experimentellen Tatsachen werden von der Theorie der Förderung und Hemmung in dem Sinne erklärt, daß nach Exstirpation der Thyreoidea die Parathyreoidea von der Hemmung befreit und infolgedessen eine hemmungslose Entfaltung ihrer Tätigkeit ermöglicht wird. Deshalb wird die Relation der Thyreoidea zur Parathyreoidea als eine antagonistische aufgefaßt. Auf ähnliche Weise erklärt diese Theorie die übrigen korrelativen Veränderungen der Inkretorgane.

Die Theorie der Nivellierung der Gegensätze beruht ebenfalls auf dem hormonalen Antagonismus. Man glaubt, daß die Reizung oder Lähmung, die Hyperfunktion oder die Hypofunktion eines Inkretorgans — im Interesse des Ausgleichs der Gegensätze — eine gleichgerichtete Funktionsveränderung des antagonistisch wirkenden Inkretorgans hervorruft. Deshalb werden die Organe in sympathische und parasympathische eingeteilt. Nach dem allgemeinen Prinzip der Biologie sucht die Natur sämtliche antagonistisch wirkende Elemente miteinander ins Gleichgewicht zu bringen. Das Prinzip der Nivellierung der Gegensätze soll schon in der Jonenkonzentration der Zellenoberfläche zur Geltung gelangen. Ferner soll dasselbe Prinzip auch dann zur Geltung gelangen, wenn der Organismus einen Sympathikusreizzustand auf dem Wege der Erhöhung des Parasym-

pathikustonus zu nivellieren sucht. Auf solche Weise erhöht sich im Organismus sowohl der Tonus des Sympathikus wie auch des Parasympathikus, aber das Gleichgewicht in ihren Relationen wird, zwar auf einem höheren Niveau, dennoch normal. Nach dieser Theorie sind nämlich nicht Gleichgewicht und Harmonie der Einzelorgane das Wesentliche, sondern Gleichgewicht und Harmonie des Gesamtorganismus. Dieses Ziel kann vom Organismus im Falle einer Sympathikustonuserhöhung lediglich durch die Erhöhung des parasympathischen Tonus erreicht werden. Diese Wechselbeziehung der Inkretorgane wird ebenfalls durch das Gesetz der Nivellierung der Gegensätze geregelt. Dabei setzt man eine Regelung der Wechselbeziehung der polar entgegengesetzten Inkretgruppen durch ein höheres vegetatives Gehirnzentrum — vielleicht im Diencephalon — im Sinne des biologischen Prinzips der Gegensätze voraus.

Schließlich wird noch die Theorie der Ergänzung oder Kompensation der interglandulären Drüsen erörtert. Nach dieser Theorie der ergänzenden Beziehung oder kompensatorischen Relation sind die Beziehungen der Inkretorgane nicht einheitlich. Es sind bis jetzt zwei allgemeine Formen der kompensatorischen Relationen bekannt und zwar: 1. Die Relation der gegenseitigen und 2. Die Relation der einseitigen Ergänzung, welch letztere auch die Patronageform der interglandulären Beziehungen genannt wird. Diese Theorie wird durch folgende Kriterien gestützt: Zwischen zwei Hormonorganen besteht die Relation der gegenseitigen Ergänzung, wenn diese sich nach folgenden Kriterien verhalten: Wenn das Inkretorgan X zugrunde geht, hypertrophiert und hyperfunktioniert das Inkretorgan Y und umgekehrt. Bei Ausfall des Inkretorgans X tritt das Extrakt des Inkretorgans Y gewissermaßen als Substitution ein und umgekehrt. Bei der einseitigen Ergänzung und Patronagerelation ist die das Patronat ausübende Drüse im Stande das protegierte zu kompensieren. Das Ergänzungsverhältnis ist also nicht gegenseitig.

Wie die Dinge auch liegen mögen, so kann man wohl behaupten, daß vielleicht auf keinem Gebiet sich das gegenseitige Abhängigkeitsverhältnis der Organe als ein so inniges markiert als gerade auf dem Gebiet der Physiologie und Pathologie der innersekretorischen Drüsen. Und man kann wohl behaupten, daß, während einzelne Glieder zwar eine weitgehende Selbständigkeit besitzen, sie aber andererseits in mannigfaltiger Beziehung stehen. Die Art der endokrinen Korrelation gestaltet sich umso komplizierter, als in dem Getriebe der einzelnen Glieder noch die Vielheit des vegetativen Nervensystems mitberücksichtigt werden muß. Ebenso wie auf anderen Gebieten der Klinik wird man auch in der Endokrinologie niemals von einer Monoorganopathologie sprechen können, sondern die Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion immer in der Richtung einer Polyorganopathologie zu betrachten haben.

B) Der histologische Aufbau der Kaninchenhypophyse.

Die Studien über die morphologische Struktur der Hypophyse reichen bis in die Mitte des vorigen Jahrhunderts zurück. Flech (1884) und Dostojewsky (1886) beschrieben als die Ersten die drei Zellarten, die in der Hypophyse hauptsächlich vorkommen: die eosinophilen, die basophilen und die Hauptzellen. Nach Brauer (1928) findet man diese drei Formen bei allen Säugetierhypophysen. Neben diesen regulären Zellen kommen im Vorderlappen der Hypophyse noch zahlreiche andere vor, die als Uebergangs- und Degenerationsformen bezeichnet worden sind. Die Uebergangszellen entstehen durch die Entwicklung der Basophilen aus den Hauptzellen. Bei den degenerativen Zellen sind die Kerne teilweise geschrumpft, intensiv gefärbt, und das Zellplasma ist in den meisten Fällen verschwunden. Von welchen Zellen diese Formen abstammen, läßt sich in seltenen Fällen an der Färbung des Protoplasmas noch erkennen. Nach Kraus (1914) gehen aus den Hauptzellen die Eosinophilen wie die Basophilen hervor; aus diesen können wieder granulafreie Elemente vom Aussehen der Hauptzellen entstehen. Umstritten ist, ob die Acidophilen und Neutophilen nur verschiedene Sekretionsstadien der Hauptzellen darstellen, oder ob jeder chromophilen Form eine besondere sekretorische Leistung eigen ist. Stendell (1914), Trautmann (1909) und Poos (1927) vermuten, daß es sich um die gleichen Zellen in verschiedenen Sekretionszuständen handelt. Im eosinophilen Stadium befinden sich die Zellen im Zustand der Sekretion. Clauberg (1933) sah die Acidophilen direkt bei ihrer Sekretionstätigkeit. Die Zellen ragen mit einer Kante häufig ins Lumen des Gefäßes hinein, und man kann an dem Blasserwerden des Plasmas und am Verschwinden und Verwaschen der dortigen Zellgrenzen beobachten, wie das Sekret in die Blutbahn übertritt.

Benda (1927) meint, daß sich die spezifisch gekörnten Zellen in diesem Zustand vermehren. Berblinger (1932) kann sich der Auffassung von Poos (1927) bezüglich der Entstehung der Zellen nicht anschließen, zum mindesten hält er sie nicht für bewiesen.

Es bleibt noch die den Hypophysenvorderlappen nach dem Zwischenlappen hin abschließende Hypophysenhöhle zu erwähnen. Diese findet man nur bei jungen Kaninchen, im späteren Alter entstehen aus ihr die sogenannten Rathke'schen Cysten. Das auskleidende Epithel soll nach Brauer (1928) mit Flimmerhaaren versehen und basophiler Natur sein. Im Lumen der Cysten befindet sich ein Kolloid, das von Kraus (1914) und Kasche (1926) näher unter-

sucht und beschrieben worden ist. Kraus unterscheidet drei durch verschiedene Färbemethoden differenzierbare Kolloidarten.

1. Das gerbsäure-feste Kolloid. Es entsteht in den chromophilen Zellen und ist auch in den Kapillaren nachgewiesen.
2. Das fuchsinophile Kolloid. Dieses ist aus den entgranulierten basophilen Zellen entstanden, liegt zwischen den Cysten und kommt auch im Hinterlappen vor.
3. Das fuchsinophobe Kolloid. Hier handelt es sich um ein Degenerationsprodukt eosinophiler Zellen. Es findet sich hauptsächlich im hinteren Teil des Vorderlappens, in der sogenannten Markschicht.

Während der Gravidität werden im Hypophysenvorderlappen ganz bestimmte Veränderungen hervorgerufen, die wir heute, jedenfalls in morphologischer Beziehung als feststehend betrachten können.

Als erster hat Comte (1898)) beobachtet, daß sich in der Schwangerschaft regelmäßig die Hypophyse vergrößert. Einige ausländische Autoren fanden später histologische Veränderungen (Launois und Mulon (1903—04), Guerini (1905), Cagnetto (1907) und andere). Grundlegend wurde die Schwangerschaftshypophyse von Erdheim und Stumme (1909) beschrieben. Ihre Befunde sind von einer Reihe von Autoren nachgeprüft und bestätigt worden. Kolde (1912) hat die Hypophysen trächtiger Kaninchen untersucht und dieselben typischen Veränderungen gefunden wie sie Erdheim und Stumme für die menschliche Hypophyse angegeben haben. Nach Berblinger (1932) stimmen die Befunde der menschlichen Hypophyse nicht nur mit der des Kaninchens, sondern auch mit denjenigen der Hündin, des Meerschweinchens, der Ratte, der Maus und der Katze überein.

Das histologische Kennzeichen der Schwangerschaftsveränderung ist die Vermehrung und Vergrößerung der Hauptzellen. Sie nehmen im Laufe der Schwangerschaft so sehr an Zahl zu, daß sie schließlich die Eosinophilen übertreffen und diese in den Hintergrund drängen. Die Basophilen erfahren wie die Acidophilen keine Veränderungen. Auch die Zellen der Rathke'schen Cysten machen eine Schwangerschaftshypertrophie durch (Erdheim (1903), Dayton (1926), Kasche (1926)). In der Hypophyse des schwangeren Kaninchens finden sich nach Kolde (1912) die vergrößerten Hauptzellen besonders gehäuft im vorderen Teil und in der Mitte, im sogenannten Dreieck von Rogowitsch, aber sie sind auch in anderen Teilen des Hypophysenvorderlappens anzutreffen. Nach Berblinger entstehen diese Schwangerschaftszellen vornehmlich amitotisch aus den Hauptzellen. Kraus (1926) faßt sie in funktioneller Hinsicht als eine besondere Art von Eosinophilen auf. Nach Beendi-

gung der Schwangerschaft bilden sich die Veränderungen wieder in weitgehendem Maße zurück, bei Primiparen schneller als bei Multiparen. Allerdings lassen sich noch Monate, ja sogar Jahre nach der Geburt zuweilen Schwangerschaftszellen feststellen. Die Zahl der Hauptzellen bleibt immer etwas vermehrt.

Eigene Kontrolluntersuchungen:

Um die durch das Nebennierenhormon „Cortin" hervorgerufenen Veränderungen beobachten zu können, wurde zunächst das normale histologische Bild der Kaninchenhypophyse entworfen. Zu diesen Untersuchungen wurden weibliche virginelle Kaninchen ausgewählt, um Veränderungen der Hypophyse infolge früherer Trächtigkeiten auszuschalten. Die Kaninchen wurden getötet und untersucht:

1. in nicht gravidem Zustand,
   a) bei einem Körpergewicht von 600 g,
   b) bei einem Körpergewicht von 2500 g (geschlechtsreif);
2. in genau bekannten Abschnitten der Gravidität,
   a) am 10. Tage nach dem Deckakt,
   b) am 20. Tage nach dem Deckakt,
3. in verschiedenen Intervallen post Partum,
   a) am 1. Tage nach dem Wurf,
   b) am 10. Tage nach dem Wurf,
   c) 4 Wochen nach dem Wurf.

Die Hypophysen wurden in toto entnommen, in Formalin-Alkohol fixiert, in Parafin eingebettet in Serien geschnitten und nach der von Burgdorff-Berblinger angegebenen Methode gefärbt.

Im mikroskopischen Bild einer Hypophyse fällt gleich die hypophysäre Dreiteilung in Vorder-, Mittel- und Hinterlappen auf. Das ganze Organ ist in eine derbe bindegewebige Kapsel eingeschlossen, die bei der Exstirpation meist zurückbleibt. Von ihr aus gehen netzartig fädige Ausläufer durch die ganze Hypophyse und dienen dem drüsigen Parenchym und den in großer Zahl vorhandenen Blutgefäßen als Stütze.

Der Hinterlappen hat hauptsächlich nervösen Charakter. Außerdem treten auch noch Zellen auf, die ausschließlich im Vorderlappen zu finden sind. An der Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen findet sich beim Kaninchen ein einheitlicher Spalt, die Hypophysenhöhle. Sie ist mit flimmerndem Zylinderepithel ausgekleidet und mit einem Sekret angefüllt, das nur teilweise dem der Thyreoidea ähnlich ist.

Das Bild des Mittellappens ist ziemlich indifferent und zeigt neben Zellen fibrillären Typus eingestreute Zellen des Vorderlappens.

Im mikroskopischen Bild des Hypophysenvorderlappens eines infantilen 600 g schweren Kaninchens sieht man längs- und quergetroffene Epithelstränge, die aus verschiedenen Zellen bestehen. Vornehmlich finden sich schmale zylindrische Zellen, die den zarten Gefäßen in Reihen aufsitzen. Sie haben eine scharfe Plasmabegrenzung mit schwachen Granulationen und meist blau gefärbten Körnchen. Ferner finden sich Zellen chromophilen und solche chromophoben Charakters, die nach ihrem Verhalten gegen saure und basische Farbstoffe als eosinophil und basophil bezeichnet werden.

All diese Zellformen treten in der Hypophyse eines geschlechtsreifen Tieres viel deutlicher in die Erscheinung. Am reichlichsten finden sich hier die acidophilen Zellen mit ihrem scharf begrenzten, dicht und fein granulierten Plasma, das, mit Orange G gefärbt, an der gelben Farbe deutlich zu erkennen ist. Ihre runden und blasigen Kerne sind rot gefärbt, meist randständig oder auch in der Mitte gelegen. Diese Zellen sind in ihrer Größe und Form sehr verschieden, wie auch ihr mengenmäßiges Vorkommen in den übrigen Teilen der Hypophyse ungleich ist. Vielfach umlagern sie scheidenartig die Blutgefäße und werden deshalb dort gefunden, wo auch diese anzutreffen sind, d. h. in der Nähe des Zwischenlappens und gruppenartig an den Kreuzungsstellen des Stützgewebes. In den Randpartien fehlen sie fast ganz. Ebenso besitzen die basophilen Zellen einen scharf umrissenen Zelleib, dessen Protoplasma jedoch weniger dichte und gröbere Granulationen aufweist, die sich mit Cresofuchsin blau bezw. rotblau färben. Bei konstanter Zellgröße wird der Kern mit seinem groben Netzwerk meist am Plasmarand angetroffen. Zahlenmäßig treten sie hinter die eosinophilen Zellen zurück. Zelleib und Kern sind größer als die der acidophilen Zellen. Als dritter Typus von Zellen treten die Hauptzellen auf. Sie färben sich blau oder grau. Ihre Kerne wechseln ziemlich in Form und Größe. Diese Zellen liegen meist überall zerstreut; auch findet man sie entweder in Form einer alveolären Anordnung oder in Epithelsträngen an. Neben diesen erwähnten Zellformen gibt es noch ziemlich inkonstant und in relativ geringer Menge verschiedenartig kleine Zellen, die den eosinophilen und basophilen sehr ähneln und deshalb auch als Uebergangszellen bezeichnet worden sind. Ferner gibt es völlig ungranulierte flach kubische Zellen, deren Plasma lichtblau erscheint. Man hat sie, da ihre Kerne meist geschrumpft erscheinen, auch Degenerationszellen genannt. Die oben erwähnte Hypophysenhöhle hat in diesem Stadium ihre Einheitlichkeit gegen größere und kleinere, zum Teil miteinander anastomosierenden Hohlräumen, die sogenannten Rathke'schen Cysten, ein-

getauscht. Der Flimmerbesatz, der sie umsäumenden verschieden hohen Epithelzellen konnte mit Sicherheit nicht festgestellt werden.

In der Schwangerschaft ist die morphologische Struktur der Hypophyse durch das Auftreten der oben erwähnten Schwangerschaftszellen wesentlich anders gestaltet. Untersucht wurden die Hypophysen eines 10 und eines 20 Tage lang trächtigen Tieres. Die Schwangerschaftszellen haben eine gewisse Aehnlichkeit mit den Hauptzellen. Sie haben ein reichliches acidophiles Plasma, das einige Vakuolen enthält und besitzen einen großen hellen unregelmäßig geformten Kern mit deutlichem Chromatinnetz. Wegen ihres leuchtend gelben Plasmas und roten Kerns sind sie gut zu erkennen, weswegen sie auch als eine zweite Art von Eosinophilen dargestellt werden. Im Lager der acidophilen Zellen reihen sie sich balkenförmig aneinander. Eine drüsenförmige Anordnung dieser Zellen wurde nicht beachtet. Das Organ ist während der Schwangerschaft auch homogener und kompakter. Die Gefäße sind zusammengedrückt. Die basophilen Zellen treten stark zurück. Im Ganzen sind die Zellgrenzen stark verschwommen.

In der zweiten Hälfte der Gravidität sind diese Schwangerschaftszellen viel zahlreicher als in einer 10-tägigen Trächtigkeit; während die Eosinophilen mehr und mehr verschwinden.

Das mikroskopische Bild einer Kaninchenhypophyse am ersten Tage post Partum zeigt bereits wesentliche Veränderungen. Die basophilen und acidophilen Zellen nehmen ihre alte Rangordnung wieder ein, die Hauptzellen treten in der alten Form wieder auf. Neben Zell- und Kerntrümmern werden Kern- und Zellgrenzen wieder deutlich sichtbar. Außerdem findet sich jetzt in Cysten blau gefärbtes Kolloid.

An dem Schnitte eines 10 Tage nach dem Wurf getöteten Tieres verändert sich das Bild immer mehr. Vor allem sind die Schwangerschaftszellen einer weiteren Rückbildung unterworfen und die Hauptzellen treten in ihrer ursprünglichen Zahl wieder in Erscheinung. Mit zunehmender Verkleinerung der Schwangerschaftszellen nimmt auch die Breite der Schwangerschaftsbalken allmählich ab.

Die Involution der Schwangerschaftszellen macht weitere Fortschritte, je länger die Geburt zurückliegt. So sieht man 20 Tage post Partum nur noch stellenweise Schwangerschaftszellen mit erhaltenem Zelleib.

Vier Wochen später hat die Hypophyse ihr altes Bild wiedergewonnen. Auffallend ist nur noch die starke Vermehrung der Acidophilen. Ebenso sind hier und da noch Schwangerschaftszellen anzutreffen. Im übrigen geben nur noch die jetzt schmal gewordenen Schwangerschaftsbalken der Hypophyse das Gepräge einer abgeklungenen Gravidität.

C) Die Physiologie der Hypophyse und der Nebennierenrinde und ihre Beziehungen zueinander.

In der neueren Forschung der Hormone ist die Hypophyse immer mehr in den Mittelpunkt der endokrinen Funktionen gerückt. Da sie entwicklungsgeschichtlich sich aus mehreren Teilen bildet, ist sie befähigt, verschiedene Hormone zu sezernieren. Ihre Funktionen sind daher sehr zahlreich und vielfältig. Daß der Vorderlappen für die Genitalorgane, für den Verlauf einer Gravidität und vor allem für das Wachstum von entscheidender Bedeutung ist, ist heute einwandfrei bewiesen. Biedl hat den Hypophysenvorderlappen als Wachstumsdrüse bezeichnet. Es gelang experimentell durch Hypophysenvorderlappengabe Riesenwuchs und beschleunigtes Wachstum zu erzeugen, Robertson bei jungen Mäusen, Eimer und Smith durch Inplantation bei Ratten, Uhlenhut bei Amphibienlarven nach der Metamorphose. Die Ausfallserscheinungen bei hypophysektomierten Tieren: Wachstumshemmung mit frühzeitiger Verwachsung der Epiphysennähte, Albinismus, unvollständige Metamorphose (Aschner, Voit u. a.) werden durch Hypophysenvorderlappen, intraperitoneal zugeführt, wieder hergestellt (Evans, Long, Smith, Putmann, Tiel). In der Akromegalie haben wir nach Ansicht der meisten Autoren ein Krankheitsbild des Hypophysenvorderlappens vor uns, das vor der Pubertät noch nicht bekannt ist. Nach Evans beschleunigen die basophilen Zellen das Wachstum, während M. Versé noch im Alter durch Wucherung eosinophiler Zellen Wachstumsantrieb sah. Er berichtet auch über Akromegalie ohne Befunde in der Hypophyse.

Im wachsenden Organismus liegt den Drüsen mit innerer Sekretion außer der regulatorischen Beeinflussung des Zell- und Gewebsstoffwechsels auch noch die Steuerung des Gesamtwachstums und der Organdifferenzierung ob. Von den verschiedenen Inkretdrüsen gehen qualitativ und quantitativ keineswegs gleichgeartete Wachstumsimpulse aus. Eine übergeordnete Wachstumsdrüse kennen wir nicht. Vielleicht könnte man dem Vorderlappen der Hypophyse eine gewisse bevorzugte Stellung in der Reihe der die Wachstumsvorgänge regulierenden Drüsen einräumen, kennt man doch nicht nur sein spezifisches wachstumsbeschleunigendes Hormon, sondern auch die von ihm geübte synergistische Funktion auf andere Drüsen mit wachstumsfördernden Eigenschaften, wie die Schilddrüse, Nebennierenrinde, Geschlechtsdrüsen. Da jedoch all diese Drüsen auch selbständig erkranken und dann Anlaß zu spezifischen pathologischen Abweichungen in den Wachstums- und Differenzierungsvorgängen geben können, so ist es doch nicht erlaubt, dem Hypophysenvorderlappen als Wachstumsorgan eine wirklich zentrale Bedeutung

zuordnen zu wollen. Auch die Seltenheit der Hypophysenerkrankungen und die relative Häufigkeit thyreogener Wachstumsstörungen spricht zu Gunsten einer klaren Trennung der verschiedenen Wachstumsdrüsen voneinander (György 1933). Im Gegensatz zu dieser Auffassung schreibt E. Kehrer (1937) der Hypophyse für das Wachstum eine übergeordnete Funktion zu.

Bei den andern Krankheiten: Adipositas, Dystrophia adiposo genitalis, Genitalhypoplasie, Diabetes insipidus und hypophysärer Kachexie, die häufig kombiniert vorkommen, sind die Ansichten über hypophysären oder zerebralen Ursprung oder einer Vermischung beider sehr geteilt. Abgesehen vom Evans-Hormon treten die übrigen Hormone der Hypophyse, wenigstens unter physiologischen Verhältnissen, wahrscheinlich nicht in das Blut über, sondern gelangen durch den Hinterlappen und durch den Hypophysenstiel in die nervösen Zentren. Dementsprechend können Ausfallserscheinungen nicht nur durch Schädigung der Hypophyse, sondern auch durch Verletzung und Zerstörung des Infundibulums und der umgebenden Hirnteile in der Regio subthalimica zustande kommen. In der Tat ist es oft garnicht zu entscheiden, ob eine Läsion in der Hypophyse oder im Hypothalasmus liegt; Die Hypophyse und die benachbarten Zentralstellen des vegetativen Systems bilden eine funktionelle Einheit (György 1933).

Man hat der Hypophyse geradezu eine Schlüsselstellung der gesamten inneren Sekretion zugeschrieben, da sie außer ihren direkten Hormonwirkungen auf den Gesamtorganismus auch den Schrittmacher für die Leistungen anderer Hormondrüsen, z. B. Keimdrüsen, Nebennieren und Schilddrüsen darstellt. (Becher).

Es besteht jedoch auch eine Rückwirkung der durch die Hypophyse aktivierten Drüsen auf die Hypophyse selbst. Das hervorstechendste Merkmal ist die histologische Umwandlung in der Hypophyse, das Auftreten sogenannter Kastrationszellen bei Atrophie oder operativer Entfernung der Keimdrüsen. Wie Schleidt berichtet, entdeckte Fischera 1905 als erster die Kastrationszellen in der Hypophyse. Dies wurde von Rößler, Andriali und Unkariya bestätigt. Dieser Zelltypus leitet sich nach Unkariya von den basophilen, nach Izumi und Fränkel von den eosinophilen Zellen ab. Der Einfluß geht von den interstitiellen Zellen aus (Schleidt, Mottram und Cramer.

Bei der Nebenniere handelt es sich ähnlich wie bei der Hypophyse um mehrere innersekretorische Drüsen, die zwar in einem Organ vereinigt sind, jedoch sehr verschiedene von einander weitgehend unabhängige Funktionen besitzen. Sie ist paarig angelegt und besteht morphologisch aus Mark und Rinde.

Auf die Histologie der Nebennierenrinde soll kurz eingegangen

werden. Sie ist mesodermaler Herkunft. Die erste Anlage des Organs entsteht in der vierten Embryonalwoche, um dann bei zwölf bis dreizehn Millimeter langen Embryonen eine deutliche Begrenzung erkennen zu lassen. Die Nebennierenrinde baut sich hauptsächlich aus Epithelzellen auf, die histologisch drei Schichten unterscheiden lassen: In der äußersten Schicht, der Zona glomerulosa, sind die Zellen zu rundlichen Ballen vereinigt; in der mittleren Schicht, der Zona fascicularis, sind die Zellen zu radiär gerichteten Säulen verbunden; die innerste Schicht, die Zona reticularis hat netzförmige Struktur. Für die Zellen der N. N. R. ist der Gehalt an Lipoidtröpfchen und an gelbem Pigment charakteristisch. Das Lipoid ist am reichlichsten in der Zona fascicularis, das Pigment in der Zona reticularis vorhanden (Landau).

Die physiologische Funktion der Marksubstanz, aus der man als wirksames Hormon das Adrenalin dargestellt hat, ist genauer als die Rinde bekannt. Indessen ist heute noch nicht entschieden, ob das Mark unbedingt lebensnotwendig ist. Das Adrenalin hat eine Reihe sehr charakteristischer biologischer Wirkungen, die in ihrem Effekt mit demjenigen der Reizung des Sympathikus übereinstimmen.

Auf Hypofunktion der Nebenniere beruht die Addison'sche Krankheit mit folgenden Kennzeichen: Blässe, Anämie, Mattigkeit, Blutdrucksenkung, Magen-Darmstörungen, Adynamie, Abmagerung, allgemeine übermäßige Pigmentierung, an welcher auch die Schleimhäute der Lippen und des Mundes teilnehmen, Grundumsatzsenkung, im Blute Rest-N-Erhöhung und schließlich tödliche Kachexie. Es gehört ferner zu dem allgemeinen Krankheitsbild der Nebennierenunterfunktion, daß die Zeugungsfähigkeit allmählich aufhört. Bei epinephrektomierten Tieren konnte diese Beeinflussung der Keimdrüsen unter Beweis gestellt werden. Martin und Kroc sowie Britton und Kline haben 1933 bei Ratten die Nebennieren exstirpiert, und feststellen können, daß die Tiere nicht mehr brünstig wurden. Durch Gaben von Nebennierenrindenextrakt aber trat die Brunst wieder auf. Zum Teil wurden die behandelten Tiere schwanger. Auch die männlichen nebennierenlosen Tiere zeigten eine herabgesetzte Fertilität. In einigen Fällen konnten Britton und Kline bei normalen schwangeren Tieren mit Rindenextrakt Wehen auslösen, die zum Abortus führten. 1934 veröffentlichten Kroc und Martin weitere Versuche. In 92% aller Versuchstiere verschwand der Oestrus bei einem Körpergewichtsverlust von 13 bis 35%. Mit Rindenextrakt erzielten sie zuerst eine Gewichtszunahme der Versuchstiere, dann erst trat der Oestrus wieder auf. Sie vermißten eine direkte Einwirkung auf die Keimdrüsen. Winter, Reiß und Balind injizierten epinephrektomierten infantilen Rattenweibchen Schwangerenharn, die Luteinisierung der Ovarien blieb aus. Auf Grund dieser Ergebnisse vermuteten die Verfasser, daß die Neben-

nierenrinde an der Korpus luteum-Bildung mitbeteiligt ist und daß eine corticotrope Beziehung des im Schwangerenharn enthaltenen Hormons besteht.

Bei epinephrektomierten Tieren beobachtete man ferner Muskelschwäche, Sinken des Gesamtstoffwechsels, starke Eindickung des Blutes, Hyperämie der Bauchorgane sowie schwere anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem. Bei gewissen fötalen Störungen der Hirnentwicklung, so bei Anenzephalie, Hemizephalie, Mikrozephalie, Hydrozephalie, ferner Enzephalocelen, Zyklopie und kongenitalem Hydrocephalus fand man in vielen Fällen völliges Fehlen oder mangelhafte Ausbildung der Nebennieren. Nach Untersuchungen vieler Forscher handelt es sich hauptsächlich um Störungen der Rindenentwicklung. Man hat daraus den Schluß gezogen, daß die Nebennieren im embryonalen Leben eine besondere Bedeutung für die Entwicklung des Gehirns haben. Die Richtigkeit dieser Ansicht ist jedoch noch nicht erwiesen.

Bei Hyperfunktion der Nebennierenrinde treten absonderliche Störungen auf. Beim kindlichen Organismus stellt sich meist eine Pubertas praecox ein. Der Symptomenkomplex der Pubertas praecox mit Fettsucht und geistiger Frühreife kann jedoch auch durch Erkrankungen der Zirbeldrüse ausgelöst werden. Die Genese dieser pineal bedingten Pubertas praecox ist noch völlig unklar. Es ist durchaus möglich, daß die trophischen Wirkungen der Zirbeldrüse über das Nebennierenrindensystem gehen, wobei allerdings noch die weitere Frage offensteht, ob es sich dabei um eine Ueber- oder Unterfunktion der Zirbeldrüse handelt. (György (1933). Beim Erwachsenen treten ebenfalls absonderliche Störungen auf. Marcha (1891) hat als erster auf die Beziehungen hyperfunktioneller Zustände der Nebennierenrinde zur Maskulinisierung weiblicher Personen hingewiesen. Zumeist handelt es sich bei diesen Erkrankungen um jene Fälle, in denen man ein Nebennieren- beziehungsweise Nebennierenrindengewächs findet. Apert (1910) beschrieb das Syndrom: Praemature Entwicklung, Störung in der Sexualsphäre, Fettansatz, stärkere Behaarung (Hirnsutismus) und Hyperplasie der Nebennierenrinde unter Aufstellung von fünf verschiedenen Typen. Gallais brachte 1912 eine weitere Systematik des genito-surrenalen Syndroms. Mathias (1922) bezeichnete dieses Syndrom als Interrenalismus; E. Schwarz gab ihm den Namen interrenal-genitales Syndrom. Biedl (1910), Falta (1913), Fr. Kraus (1915), Schneider (1923), Helmut Schmidt (1924), Scabell (1924), Halban (1925), Termeer (1926), G. Bayer (1929), Jaffé-Tannenberg (1932), O. Werner (1933) und Cecil (1933) haben versucht, in einer übersichtlichen Gruppierung allen bisher bekanntgewordenen Erscheinungsformen des Interrenalismus gerecht zu werden.

Ueberblickt man die Kasuistik, so findet man immer wieder ganz bestimmte Symptome des Genitosuprarenalen Syndroms mehr oder weniger deutlich hervortreten. Im Kindesalter ist dieses Krankheitsbild durch folgende Symptome charakterisiert: Auffallend starkes Wachstum, häufig mit starker Fettansammlung einhergehend; vorzeitige Geschlechtsreife, besonders das äußere Genitale eilt in der Entwicklung weit voraus; Behaarung der Schamgegend und der Achselhöhlen, Entwicklung der Brüste. Mehrfach wurden sogar Menstruationsblutungen bei ganz jungen Mädchen beobachtet. Bei der gegengeschlechtlichen Frühreife handelt es sich um eine Pubertas praecox, die mit Geschlechtsumstimmung einhergeht. Sie wird weit häufiger bei Mädchen als bei Knaben beobachtet und äußert sich in tiefer Stimme, männlicher Behaarung, Zurückbildung der Brüste, Sistieren der Periodenblutungen und häufig in penisartigem Wachstum der Klitoris.

Die Symptome des genito suprarenalen Syndroms bei erwachsenen Frauen stellt H. O. Neumann wie folgt zusammen:

1. Störungen der Sexualfunktion: Oligohypomenorrhoe-Amenorrhoe; herabgesetzte Fruchtbarkeit, Sterilität; Verminderung bis völliges Verschwinden der Libido; mehr oder weniger ausgeprägte Klitorishypertrophie.
2. Veränderungen der tertiären Geschlechtsmerkmale; virile Terminalbehaarung, Bartwuchs, virile Augenbrauen, längere Wimpern, Synophrys, rauhe, virile Stimme.
3. Habitusveränderungen: Trotz viriler Muskulatur und männlicher Kraft oft starke Adipositas, später Abmagerung infolge Kachexie.

Nach der gleichen Einteilung ordnet H. O. Neumann die Symptome für die Feminierung. Die Schlußfolgerungen, die aus dem so häufigen, eigentlich doch merkwürdigen Zusammentreffen von Nebennieren- und Genitalveränderungen gezogen werden, weichen auch heute noch stark von einander ab.

Eine Hyperplasie der Nebenniere wurde auch oft in der Gravidität beobachtet. Manche Fälle von Zunahme der Behaarung und leichten virilen Zügen in der Schwangerschaft werden damit erklärt, daß diese Symptome post Partum meist wieder verschwinden. Die Vergrößerung der Nebennieren beruht vorwiegend auf einer Verbreiterung der Rinde und hier speziell wieder auf einer Vermehrung der Zona fascicularis. H. Guthmann und L. Voelcker fanden in ihren Versuchen mit weißen Mäusen allerdings, daß das Mark weit mehr als die Rinde an der Vergrößerung der Nebennieren in der Schwangerschaft beteiligt ist. Besonders auffallend ist die Anhäufung der Lipoide in der Nebennierenrinde während der Schwangerschaft. Aschoff, Albrecht und Weltmann brin-

gen sie mit der für die Schwangerschaft als physiologisch erkannten Hyperlipoidämie in Zusammenhang.

Die Ursache der oben beschriebenen klinischen Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Nebennierenmangel kann entweder in dem Fehlen eines Nebennierenhormons liegen oder darin, daß sich im Körper giftige Stoffwechselprodukte ansammeln, die normalerweise durch die Nebennierenrinde entgiftet werden. Diese beiden Theorien über die Funktion des Rindengewebes — die Entgiftungs- und die Hormontheorie — werden zur Zeit hauptsächlich diskutiert.

Für einen Zusammenhang von Hypophyse und Nebenniere sprechen eine Reihe von klinischen Erfahrungstatsachen und experimentellen Versuchen. Viele Veröffentlichungen deuten darauf hin, daß die Wirkstoffe der Nebennierenrinde die Inkretion des Hypophysenvorderlappens beeinflussen. So ist z. B. die N. N. R. bei Akromegalie und Hypophysentumoren meist hypertrophiert. (Bayer, Berblinger, Kraus).

Smith lieferte die experimentelle Bestätigung. Der gleiche Autor konnte weiterhin zeigen, daß die Implantation von Hypophysenvorderlappengewebe sowie die Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakten die atrophischen Nebennieren der hypophysenlosen Ratten restituierte. Alsbald fanden dann Collip, Anderson und Thompson einen Hypophysenvorderlappenextrakt, der frei von gonadotropem, thyreotopem Wachstums- und Lactationshormon war und der die atrophischen Nebennierenrinden hypophysenloser Ratten wiederherstellte. Sie schlossen auf eine gesonderte Substanz, welche die Nebennierenrinde stimuliert und nannten sie das adenotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens.

Nach den erzielten Versuchsergebnissen versuchte man nun auch die Nebennierenrinde normaler Tiere durch Hypophysenvorderlappen zuvor zu beeinflussen. 1932 sah Nürnberger Schwund der Zona reticularis nach Prolangaben. Eine weitere Mitteilung über eine erfolgreiche Beeinflussung der Nebennierenrinde durch eine neue Substanz im Hypophysenvorderlappen brachten Anselmino, Hoffmann und Herold (1933). Seitdem fanden auch Emery und Atwell, Loeser, Jores und Schenk, daß Vorderlappenzufuhr die Nebennierenrinde normaler Tiere zur Hypertrophie veranlaßte. In der Hauptsache findet man die Veränderungen in der Zona fasciculata. In den Zellen dieser Schicht treten große Vakuolen auf, so daß die Zellen eine ganz ungewöhnliche Größe erlangen. Emery und Atwell fanden Gewichtsvermehrungen bis zu 150%. Außer einer Hypertrophie der Zona fasciculata wird aber auch eine Vergrößerung der Zona glomerulosa angetroffen. Lopez (1934) erzielte durch Hypophysenvorderlappenhormon hyperplastische und degenerative Veränderungen in der Zona reticularis. Großer und

Webefritz (1934) fanden, daß nach operativer Entfernung der Hypophyse eine Atrophie der Nebennierenrinde auftritt, die hauptsächlich die Zona fasciculata und die Zona reticularis betrifft. In der Schwangerschaft zeigen die Nebennieren die bekannten Veränderungen, die mit den Schwangerschaftsvorgängen zusammenhängen (Guthmann, Voelker und Kulka). Yae Yasukawa untersuchte die Nebennieren in der antenatalen und postnatalen Periode der menschlichen Entwicklung. Bereits bei 4 Monate alten Feten fand er in der Rinde großtropfige Lipoidablagerung, diese nimmt postnatal stark zu.

Anselmino, Hoffmann und Herold unternahmen im Jahre 1934 den Versuch einer Analyse der Nebennierenrindenwirkung der Vorderlappenextrakte und der Isolierung einer besonderen, für den Nebennierenrindeneffekt verantwortlichen Substanz. Es gelang ihnen ein neues Hormon des Hypophysenvorderlappens zu gewinnen, das sie das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens nannten und dessen Zufuhr eine charakteristische Hypertrophie der Zona fasciculata und der Zona glomerulosa der Nebennierenrinden von Mäusen und anderen Versuchstieren hervorrief.

Es muß aber noch hervorgehoben werden, daß beim basophilen Adenom der Hypophyse ein ganz gleichartiges Krankheitsbild zustande kommen kann wie es bei Nebennierenrindentumoren der Fall ist. In einzelnen Fällen wurde dabei auch eine Nebennierenhyperplasie gefunden. Ob diese letzteren Symptome secundär infolge des basophilen Hypophysenadenoms auftreten, oder ob die Hypophysenveränderung eine Folge der Nebennierenstörung ist, oder aber ob schließlich beide Störungen gleichgeordnet sind, kann heute noch nicht bewertet werden. Ebenso wurde bei der Akromegalie wiederholt eine Hyperplasie der Nebennierenrinde festgestellt (Becher).

Jedenfalls wird man daran festhalten müssen, daß die gleichen Störungen sowohl bei Hypophysen- wie auch Nebennierenrindenerkrankungen auftreten können. Das haben die Krankheitsbilder des Interrenalismus und der Akromegalie bewiesen.

D) Die Veränderungen an der Hypophyse und der übrigen Endokrinorgane nach Injektion des Nebennierenrindenhormons „Cortin".

Das eigenartige Krankheitsbild des Virilismus, bei dem man männliche Behaarung und gleichzeitig männlichen Körperbau bei Frauen vorfand, ohne daß man irgendwelche Anzeichen für das Vorhandensein einer Nebennierenrindenhyperplasie oder eines Ne-

bennierentumors nachweisen konnte, ließ die Frage aufkommen, ob die Nebennierenrinde auf die Hypophyse eine Rückwirkung habe. Die Merkmale des Virilismus werden nämlich auch bei Frauen mit Akromegalie angetroffen. Bei der Akromegalie findet man in der Hypophyse eine ausgesprochene Vermehrung der eosinophilen Zellen. In einigen wenigen Fällen von hypernephroiden Blastomen mit Virilismus findet man in den Obduktionsberichten die Bemerkung, daß die eosinophilen H. V. L.-Zellen stark vermehrt waren (Scabell, Mathias). Dagegen haben neuerdings Gerstel und Nagel einen eindrucksvollen Fall eingehend durchuntersucht. Sie fanden eine auffallende Anhäufung von basophilen Zellen im H. V. L., sowie eigenartige, bandartige Zellanordnungen und besondere extracelluläre Kolloidmassen. Sie werfen die Frage auf, ob man die Anhäufung von basophilen Zellen im V. L. auf die Einwirkungen der Nebennierengeschwulst zurückführen muß, oder ob entsprechend der Lehre Cushings ein bestehendes basophiles Adenom das Bild einer Störung in der Bildung des Interrenotropen Hormons bewirkte, daß also die Hyperplasie der Nebennierenrinde die Folge eines Hypophysentumors war. Auf Grund ihrer Sektionsbefunde betonen die Verfasser, daß die Hypophysenveränderungen die Folge und nicht die Ursache der Nebennierenerkrankung waren. Experimentell fand Danno nach Nebennierenrindenhormongaben die Hauptzellen des H. V. L. vermehrt. Lucke sah bei Hunden nach Exstirpation einer Nebenniere und durch Trennung der Nervenfasern zur andern, Zwergwuchs, der klinisch völlig dem hypophysären Zwergwuchs glich. Nishimura, der Nebennierenrindenpräparate injizierte und verfütterte, beobachtete stets Gewichtsvergrößerung der Schilddrüse. Ferner Kolloidstruma oder Atrophie und Degeneration. Die Hypophyse zeigte besonders im Vorderlappen eine Hyperämie und Vermehrung der eosinophilen Zellen; im Hinterlappen eine Vermehrung der Kolloidsubstanz. Im Thymus fand er Atrophie und frühe Involution, im Pankreas, Milz und den Sexualorganen dagegen keine wesentlichen Veränderungen. Die Nebennieren waren durch allgemeine Gewichtszunahme sowie durch Hypertrophie der Rinde und Hyperaemie des Markes verändert. Atwell behandelte neun Ratten zweimal täglich mit Cortindosen. Zwischen 0,5—2,0 ccm, ohne daß Schilddrüsen, Nebennieren, Keimdrüsen und Hypophyse eine Beeinflussung erfuhren.

Simpson, Kohn-Speyer und Korenschevsky behandelten normale und kastrierte Katzen mit Nebennierenrindenextrakt nach der Methode von Swingle und Pfiffner. Die Untersuchung erstreckte sich auf die Schilddrüse, Hypophyse, Thymus, Leber, Niere, Milz, Herz und Fettdepots. Es ließ sich sowohl bei den normalen als auch bei den kastrierten Tieren keine Einwirkung demonstrieren. Ebenso konnte Schittenhelm keinen

nachweisbaren Einfluß auf gesunde Menschen und Tiere mit Nebennierenrindenextrakt beobachten.

Um die klinischen Beobachtungen und die darauf aufgestellten Theorien auch experimentell stützen zu können, war man bemüht, ein Rindenhormon zu isolieren. Es gelang deutscherseits von F. A. Hartmann und Kühl und auf amerikanischer Seite den Forschern Rogoff, Steward, W. J. Swingle und I. I. Pfiffner ein Hormon zu entdecken. Sie nannten es Cortin. Es ist eine wässerige durch Kochsalzzusatz isotonische, durch Benzoesäure konservierte Lösung eines Extraktes der Nebennierenrinde (Cortex glandulae suprarenalis). Das Cortin „Degewop", das bei den unten angeführten Versuchen verwendet wurde, enthält pro ccm mindestens eine sogenannte Ratteneinheit; diese entspricht 50 g frischer Nebenniere.

Bei den Exstirpationen der Nebenniere, die nach fünf bis sechs Tagen zum Tode führten, wurden durch Injektionen von Cortin die tödlichen Folgeerscheinungen dieser Operation beseitigt, und die Tiere beliebig lang am Leben erhalten. (S. W. Britton, Hartmann (1933), R. F. Loeb, Swingle, Pfiffner (1932)). Auch beim menschlichen Addison hat man damit Erfolge erzielt (R. F. Loeb, Simpson, Veil u. a. (1934)). Die schweren Störungen im Kohlehydratstoffwechsel mit Verminderung des Blutzuckers, des Leber- und Muskelglykogens und Senkung des Blutcholesterins (Maranon, Collazo, Gaetan, Rodan und Mitarbeiter (1934)), die man bei mangelhafter Nebennierenrindentätigkeit beobachtete, konnten ebenfalls durch Cortin beseitigt werden. Daraus geht hervor, daß dieses Hormon tiefgreifenden Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel hat, den man bisher nur dem Adrenalin zusprach (Tiemann, v. d. Borne u. a. (1934)). Eine intensive Behandlung mit Cortin bewirkte ferner eine gesteigerte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionskrankheiten sowie eine entzündungshemmende Wirkung. (Whitehead und Smith (1932)). Auf die Herzarbeitsleistung, die Wärmeregulation, die Diurese, die Atemtätigkeit und auf eine Steigerung der Lactation soll es ebenfalls günstig einwirken (Freemann und Hoskins, Herrand und Linder (1933)).

Um die Veränderungen zu untersuchen, die das Nebennierenrindenhormon Cortin auf die gravide und nichtgravide Hypophyse ausübt, wurden:

1. Ein infantiles 600 g schweres Kaninchen 20 Tage lang täglich mit 0,5 ccm Cortin = 25 g frische Nebenniere = $^1/_2$ Ratteneinheit (insgesamt 10 ccm Cortin = 500 g frische Nebenniere = 10 Ratteneinheiten) subcutan gespritzt (ein 650 g schweres Kontrolltier nicht gespritzt),

2. Ein geschlechtsreifes 2500 g schweres Tier nach dem Deckakt 10 Tage lang täglich mit 1 ccm Cortin = 50 g frische Nebenniere = 1 Ratteneinheit (insgesamt 10 ccm Cortin = 500 g frische Nebenniere = 10 Ratteneinheiten) subcutan gespritzt,
3. ein geschlechtsreifes 1900 g schweres Tier 20 Tage lang täglich mit 1 ccm Cortin = 50 g frische Nebenniere = 1 Ratteneinheit (insgesamt 20 ccm Cortin = 1000 frische Nebenniere = 20 Ratteneinheiten) subcutan gespritzt.

Hypophyse, Nebenniere, Ovarium und Pankreas wurden teils in Formalin-Alkohol teils in Zenkerscher-Lösung fixiert, in Serienschnitte zerlegt und mit Ausnahme der Hypophyse, die wiederum nach der von Burgdorff-Berblinger angegebenen Färbemethode behandelt wurde, mit Hämathoxilin-Eosin gefärbt.

Die Kaninchen vertrugen die Injektion ohne jede Reaktion. Während der ganzen Versuchsdauer waren die Tiere lebhaft und fraßen gut. Sie zeigten keine Störung des Allgemeinbefindens.

Tier 1 (infantil)) wurde nach 20 Tagen getötet, gleichzeitig das Kontrolltier. Das Versuchstier erhielt in 20 Tagen 10 ccm Cortin.

Makroskopisch war kein Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltier zu erkennen. Mikroskopisch war beim Versuchstier im Gegensatz zum Kontrolltier eine leichte Hyperämie in der Hypophyse und den Nebennieren festzustellen. An den Ovarien und im Pankreas konnte man keine Veränderungen wahrnehmen.

Tier 2 (gravide)) wurde nach 10 Tagen getötet; es erhielt eine Gesamtdosis von 10 ccm Cortin injiziert.

Die Hypophyse zeigte im V. L. reichlich eosinophile Zellen. Ferner trat im ganzen Organ, besonders jedoch im Vorderlappen, eine leichte Hyperämie auf. Neben diesen Befunden findet man die schon beschriebenen Schwangerschaftserscheinungen stark ausgeprägt.

An den Nebennieren sah man makroskopisch eine Auflockerung des Organs. Histologisch zeigte die Rinde in der Zona glomerulosa und fasciculata eine leichte Hypertrophie und Hyperämie. Deutlich waren diese Bilder jedoch nicht ausgeprägt.

An den Ovarien und im Pankreas waren weder makroskopische noch mikroskopische Besonderheiten nachzuweisen.

Tier 3 (geschlechtsreif nicht gravide) wurde nach 20 Tagen getötet; es erhielt eine Gesamtdosis von 20 ccm Cortin injiziert.

In der Hypophyse fiel histologisch eine stärkere Durchblutung auf. Im Vorderlappen waren die eosinophile und Hauptzellen am zahlreichsten vorhanden, dann folgen die Basophilen. In der Mitte ist diese Zellanhäufung am stärksten ausgeprägt. An der Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen sieht man einige von indifferenten Zellen ausgekleidete Zysten.

An den Nebennierenrinden ist die Dreischichtung deutlich zu erkennen. In der Zona glomerulosa liegen die Zellen saumartig nebeneinander; ihre intensiv gefärbten Kerne füllen fast den ganzen Zelleib aus. Die Zellen der Zona fasciculata sind groß und zum Teil mit körnigem Protoplasma sowie Vakuolen ausgefüllt. Die Säulenanordnung ist beibehalten im Gegensatz zur Zona fascicularis, deren Zellen sich nicht deutlich voneinander scheiden. Die Grenzen sind verschwommen und die Kerne schlecht zu erkennen. Es sind teilweise Zeichen des Zelluntergangs vorhanden.

Das histologische Bild der Eierstöcke ähnelt demjenigen eines Ovariums, das außer Tätigkeit gesetzt ist. Das Ovarialstroma ist dicht, man erkennt größere und kleinere Follikel.

Im Pankreas waren Besonderheiten nicht nachweisbar.

Am Gesamtorganismus waren die Zitzen schließlich noch groß.

E) Zusammenfassendes Ergebnis.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Die mit dem Nebennierenrindenhormon Cortin angestellten Untersuchungen hatten folgende Ergebnisse:

1. Bei dem infantilen Versuchstier, das mit einer Gesamtdosis von 10 ccm Cortin behandelt wurde, fand man im Vergleich zum Kontrolltier nur eine leichte Hyperämie in der Hypophyse und Nebenniere. Ovarien, Pankreas und Gesamtorganismus waren nicht verändert.

2. Das gravide Tier, das ebenfalls eine Gesamtdosis von 10 ccm Cortin erhielt, hatte in der Hypophyse viele eosinophile Zellen und eine leichte Hyperämie. Die Nebennieren waren aufgelockert, in der Rinde die Zona glomerulosa und fasciculata nicht sehr deutlich hypertrophiert und hyperämisiert. Die Befunde am Ovarium, Pankreas und Gesamtorganismus waren negativ. Dabei bleibt die Frage offen, ob die besonderen histologischen Bilder der Hypophyse und Nebenniere nicht auch als die schon beschriebenen Schwangerschaftsveränderungen aufgefaßt werden können.

3. Dem 3. geschlechtsreifen nicht graviden Tier wurden insgesamt 20 ccm Cortin injiziert. Dabei zeigten sich in der Mitte des H. V. L. viele eosinophile und Hauptzellen, zwischen Vorder- und Hinterlappen einige Zysten. An den Nebennieren sind in der Zona fascicularis Zeichen des Zelluntergangs zu sehen. Den gleichen Befund hat H. O. Neumann in seiner Arbeit: „Experimentelle Untersuchungen zum Problem der Nebennierenrindenüberfunktion (1936)“ beschrieben. Das Ovarium ähnelt einem ruhenden Eierstock. Im Pankreas ist nichts besonderes zu sehen. Am Körper sind die Zitzen groß.

4. Auf Grund dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, daß man um einwandfreie Resultate zu erzielen längere Zeit und mit großen Dosen arbeiten muß.

In wieweit jedoch das histologische Bild der Hypophyse des 3. Versuchstieres als besonderes Merkmal zu gelten hat, kann heute noch nicht gesagt werden. Zahlreiche Forscher fanden nach Injektion anderer Drüsenhormone die gleiche Hypophysenveränderungen. Die wenigen Versuche vermochten die gestellte Aufgabe nicht restlos zu lösen. Umso berechtigter erscheint dennoch die Forderung, die H. O. Neumann u. A. (1936) erheben, daß man in das Problem Nebennierenrinde und Geschlechtlichkeit die Hypophyse als Sexualdrüse einschalten müsse. Dabei werfen diese Forscher gleichzeitig die Frage auf, ob es richtig sei, nur die Wirksamkeit der Rindenhormone zu prüfen, oder ob man nicht auch die l-Ascorbinsäure (Vitamin C) auf ihre speziellen Wirkungsbeziehungen zu prüfen habe. Inwiefern die Nebennierenrinde einen spezifischen Einfluß auf die Hypophyse, insbesondere auf die Adenohypophyse hat, wie überhaupt die interglanduläre Korrelation beider Organe aufzufassen ist, wird noch Aufgabe der weiteren Forschung sein.

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. med. E. Kehrer für die freundliche Uebernahme des Korreferates meinen Dank zum Ausdruck zu bringen. Besonders danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. H. O. Neumann für die Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates, sowie seine freundliche Anregung und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Schrifttum.

Albrecht u. Weltmann: Ueber das Lipoid der Nebennierenrinde. Wien. klin. Wschr. 1911, S. 483.

Andriani: Riv. di patol. nerv. ement. Bd. 30, 1925, Ber. . . . . Bd. 33, S. 887, Hartmann.

Anselmino Hoffmann u. Herold: Kl. Wschr. 1933, S. 1944.

Dies.: Das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Arch. f. Gyn. 1934, Bd. 157, S. 86.

Apert: Bull. soc. péd. Paris 1910.

Aschner: Verhandlungen d. deutsch. Ges. f. Chirurgie 39, Kongr. 1910.

Aschoff: Lehrbuch d. Path. Anat., Jena 1928.

Bayer: Nebennieren. Handb. d. inn. Sekretion. M. Hirsch, Bd. II, 1929.

Becher E. u. Mitarbeiter: Lehrb. d. sp. path. Physiologie, Jena 1935.

Benda: Beiträge zur normalen u. path. Morphologie der Hypophyse. Verh. deutsch. Path. Ges. Danzig 1927.

Berblinger: Pathologie u. pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. Leipzig 1932.

Berblinger u. Burgdorf: Neue Färbemethode zur Darstellung der Gewebbestandteile der Hypophyse des Menschen. Endokrinologie. Bd. 15, H. 6, 1935.

Berner: Hermaphroditismus u. Geschlechtsumwandlung. Hdb. d. inn. Sekretion. M. Hirsch, Bd. II, 1932.

Bock: Dissertation Marburg, 1931.

Biedel: Lehrbuch der in. Sekretion 1920.

Brauer: Dissertation Halle, 1928.

Britton u. Klinc: Amer. I. Physiol. 105 (1933).

Cagnetto: Neue Beiträge zum Studium der Akromegalie mit besonderer Berücksichtigung der Frage des Zusammenhanges der Akromegalie mit den Hypophysengeschwülsten. Virchows Arch. Bd. 187, S. 197, 1907.

Cecil: J. Amer. med. Assoc. 106, 1933.

Clauberg: Die weiblichen Sexualhormone. Verl. Julius Springer, Berlin 1933.

Collip, Anderson u. Thompson: Lancet, 12. Aug. 1933.

Comte: Contribution â l-étude de l-hypophyse humaine et de se relation avec le corps thyroide. These é Lausanne, 1898.

Danno Hiroyuki, Nippon Fujinkayakkai Zassi 28, 1933; Mitt. d. jap. Gynaek. 28, H. 14, (1933).

Dayton: Ueber die sog. Pars intermedia der menschlichen Hypophyse. Z. Anat. u. Entwickl. Gesch. Bd. 81, 1926.

Dostojewsky: Arch. f. mikr. Anatom. Bd. 26, 1886.
Emery u. Atwell: Proc. Soc. exper. Biol. 31, 1933.
Erdheim: Ziegler Beiträge Nr. 33, 1903.
Erdheim u. Stumme: Ueber die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Zieglers Beiträge zur Hypophyse 46, 1909.
Evans u. Long: Proced. of the nat. acad. de scinces U. S. A., Bd. 8, 1922. Ber. . . . . Bd. 1922, S. 231, Promeis.
Felta u. Kraus: Zit. nach Jores u. Beck. Z. exp. Med. (1934, S. 293).
Felta: Erkrankungen der Blutdrüsen, II. Aufl., Berlin: J. Springer 1928.
Fischera: Zit. nach Schleidt, Z. f. Ph. 1913, S. 1170.
Flesch: Ueber die Hypophyse einiger Säuger. V. d. N. A. Magdeburg 1884, zit. nach Kolbe 1912.
Fränkl: Doublin journ. of med. sciences Ser. 4, 1921, Ber. . . . Bd. 11, S. 430, Nürnberger.
Freemann, Hoskins, Herrand u. Linder: Endokrinology 17, 677 (1933).
Gallais: Le syndrome génitosurrénal. Thè Paris 1912.
Gerstel u. Nagel: Zit. nach H. O. Neumann: Arch. f. Gyn. Bd. 160, H. 3, 1936.
Grosser-Wehefritz: Arch. Gynäk. 158, 98, 1934.
Guerini: Ueber die Funktion der Hypophyse. Zbl. f. alg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 16, S. 177, 1905.
Guthmann u. Völcker: Die Veränderungen der Nebenniere in der Schwangerschaft. Arch. f. Gyn. 1933, Bd. 154, H. 4.
György: Lehrbuch der Kinderheilkunde, Berlin 1933.
Halban: Tumoren u. Geschlechtscharakter. Zschr. f. Konstitutionslehre (1925, 2).
Halban: Beeinflussung des Geschlechtscharakters durch Tumoren. W. klin. Schr. 1925.
Hartmann, F. A.: Ann. J. Med. 7, 6 (1933).
Izumi: Berichte aus dem hyg. u. pathol. Anat. Inst. Zürich 1920. Ber. . . . . Bd. 3, S. 261, Klinger.
Jaffe-Tannenberg: Nebennieren in M. Hirsch, Hdb. d. inn. Sekretion, Bd. 2, 1929.
Jores: Kl. W. 1933, 1889; 1935, 132.
Kasche: Die Histologie der Pars intermedia beim erwachsenen Menschen. Z. mikr. anat. Forsch. 6, 1926.
Kehrer, E.: Endokrinologie für den Frauenarzt, Berlin 1937.
Kolde: Untersuchungen von Hypophysen bei Schwangerschaft und Kastration. Arch. f. Gyn. Bd. 98, 1912.
Kraus: Handbuch der spez. Pathol., Anat. u. Histol. Bd. 8, 1926.
Kreuzwendedich v. d. Borne, G. A.: Nederl. Tydschr. Geremesk. 77, 433 (1933).
Kroc u. Martin: Amer. I. Physiol. 105 (1933).

Dies.: Amer. I. Physiol. 108 (1934).
Kulka: Arch. Gynäk. 157, 1934.
Landau: Die Beziehungen der Nebennieren zum Cholesterinstoffwechsel. Verh. d. D. path. Ges. 1914.
Laquer: Hormone u. innere Sekretion, 1934.
Launois et Mulon: Les cellules cyanophiles de l'Hypophyse chez la femme anceinte. Comtes rendus, heb, domadaires des Séances et memoires de la Société de Biologie. 1903.
Loeb, R. S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 808 (1933).
Loeb, R. S.: Science 76, 420 (1932).
Löeser: Kl. D. 1933, 1614; Arch. f. exper. Path. 173, 1933.
Lopez: Frankf. Zz. Path. 46, 1934.
Lucke: Verhandlungen d. Ges. inn. Med. 46, 1934.
Maranon, Collazo, Gaetan u. Rodan: Endocrinology 18, 393, 1934.
Marchand: Allgem. Hyperplasie der Nebennieren. Inter. Beitr. f. wiss. Med. 1904.
Mathias: Berl. Kl. Wchschr. 1922, 39.
— — Berl. Wchschrft. 1921, 39.
Neumann, H. O.: Innere Sekretion der Nebenniere. Med. Kl. 46/47, (1935).
— — Nebennierenrinde u. Geschlechtigkeit. Arch. f. Gyn. Bd. 160, Heft 3, 1936.
— — Experimentelle Untersuchungen zum Problem der Nebennierenüberfunktion. Arch. f. Gyn. Bd. 62, 1936.
Poos: Beiträge zur Physiologie u. Pathologie der Hypophyse, Kl. Wochschrft. 1927, 2.
— — Genese u. Deutung der Reaktionsformen der Hypophysis cerebri. Z. f. d. ges. exper. Medizin, Bd. 54, 1927.
Putmann, Teel u. Benedict: Americ. journ. of physiol. Bd. 84, 2, 1928, Ber. . . . . Bd. 45, S. 285, Frommherz.
Robertson, Burnett: Proc. soc. exper. biol. 12, S. 68, Z. f. Ph. 1915, S. 135, Medac.
Rößle: Virchow-Archiv, 216, S. 249, Z. f. Ph. 1914, S. 368. Liesegang.
Scabell: Ueber den Suprarenalen Virilismus und Pseudohermophroditismus; ein Beitrag zur Konstitutionspathologie, Z. f. Chir. 185, 1925.
Schenk: Arch. Gynäk. 155, 1934.
Schittenhelm u. F. Bühler: Z. exper. Med., Bd. 95, Heft 2/3, 1935.
Schleidt: Zentralblatt f. Physiologie, 1914.
Schleidt, Mottram u. Cramer: zit. nach Bock, Diss. Marburg, 31.
Schmidt, Schneider: Zit. nach H. O. Neumann, Arch. f. Gyn. Bd. 160, 1936.
Scondi: Studien zur Theorie u. Klinik der endokrinen Correlationen. Endokrinologie, Bd. 9, 1931.

Simpson, S. L.: Proc. Roy. Soc. Med. 27, 383, 1934.
— — Cohn Speyer, Korenschevsky: Lanzet 1933, II. S. 1194—196. Ref.: Endokrinologie 1934, Bd. 14, H. 1, S. 54.
Smith, Ph.: Amer. Jour. of physiol. Bd. 81, Nr. 1, 1927, Ber.... Bd. 42, S. 328, Frommherz.
— — J. Amer. med. Assoc. 88, 158, 1927.
Stendell: Die Hypophysis cerebri. In Oppels Lehrbuch der vergl.-mikr. Anat. d. Wirbeltiere, 8. Teil, Jena 1914.
Swinge u. Phiffler: Amer. J. med. Schi. 183, 1.1932.
Trautmann: Anat. u. Hist. d. Hypophysis cerebri einiger Säuger. Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. Gesch. Bd. 73, S. 311, 1909.
Uhlenhut: Proc. of the soc. for exper. biol. and med. Bd. 18, 1920. Ber. . . . . Bd. 12, S. 113, Rommeis.
Unkariya: Pflüger-Archiv, Bd. 214, 1926, Ber. . . . . Bd. 39, S. 869, Rommeis.
Veil, W.: Münch. med. Wschr. 81, 1257 (1934).
Versé, M.: Innere Sekretion, 2. ärztlicher Fortbildungskongr. Pyrmont 1928.
Vott: Quart Journ. of exper. Physiol. Bd. 13, Nr. 3/4, 1923. Ber. . . . . Bd. 24, S. 246, ref. Frommherz.
Whitehad, Smith: Ptoc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 672 (1932).
Winter, Reiß u. Bàlint: Kl. W. 1934, S. 146.
Ziese: Diss., Marburg, 1935.
Unverhau: Diss. Marburg, 1935.

Lebenslauf.

Am 10. September 1908 wurde ich als Sohn des Handelsoberlehrers i. R. G. Giesen zu Duisburg a./Rh. geboren. Als Vorbereitung für den Maschineningenieurberuf arbeitete ich zunächst in einer Maschinenschlosserei. Während meiner praktischen Tätigkeit besuchte ich die Abendkurse einer Privatlehranstalt und erlangte Oktober 1924 die mittlere Reife. April 1925 legte ich die Gesellenprüfung als Maschinenschlosser ab. Ostern 1929 bestand ich die Reifeprüfung am staatlichen Gymnasium zu Mühlheim a. d. Ruhr. Meiner Neigung folgend wandte ich mich dann dem Studium der Medizin und der Naturwissenschaften zu und studierte an den Universitäten Freiburg i. B., Würzburg und Marburg a. L. Februar 1937 beendete ich meine Studienzeit mit dem medizinischen Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

in Freiburg: Diepgen, Henkel, Hoffmann, Kapfhammer, Mie, v. Möllendorff, Oltmanns, Speemann, Staudinger.

in Würzburg: Ackermann, Burgeff, Dimroth, v. Frey, Harms, Lubosch, Petersen, Schleipp.

in Marburg: Baumann, Baur †, Boeminghaus, Brock, Eimer, Enke, Freudenberg, Geßner, Göppert, Grüter, Hildebrand, Jahrmärker, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Loebell, Mauz, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Rix, Ruete, Schmidt, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.